Über Esterbildung

bei

aromatischen Amidosäuren.

Inaugural-Dissertation

der Hohen philosophischen Fakultät

der Universität Rostock

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt

von

Franz Rintelen

aus

Münster i. W.

Rostock.

Carl Hinstorffs Buchdruckerei.

1896.

Referent: Professor Dr. Töhl.

Dem Andenken seines Vaters

gewidmet

vom Verfasser.

Einleitung.

Über Ester und Esterbildung liegen zahlreiche Arbeiten aus älterer wie neuerer Zeit vor. Unter Ester versteht man bekanntlich Verbindungen, die zu stande kommen, wenn das typische H-Atom einer Säure durch ein Alkoholradikal ersetzt wird und die sich durch verseifende Mittel wieder in ihre Komponenten, Säure und Alkohol, zerlegen lassen. Ihre Bildung geschieht theoretisch durch Vereinigung von Säure und Alkohol unter Wasseraustritt. Praktisch gelingt unter gewöhnlichen Verhältnissen diese Reaktion nur sehr selten und langsam und auch nie vollkommen. Essigsäure wird z. B. durch Kochen mit Alkohol direkt esterifiziert, ebenso Oxalsäure, Phenylessigsäure, Brenztraubensäure etc.

Über diese Art der Bildungsweise zusammengesetzter Ester und die sich dabei abspielenden Vorgänge haben Berthelot und Péau de St. Gilles im Jahre 1862—63 eine umfangreiche Arbeit ge-

liefert.[1] Sie arbeiteten immer mit geschlossenen Gefässen bei höherem Druck und höherer Temperatur. Die von ihnen gefundenen Resultate sind folgende:

1. Die Bildung von Ester aus Säure und Alkohol geht langsam und progressiv vor sich; sie wächst mit der Dauer der Einwirkung.

2. Die Esterbildung ist niemals ganz vollständig; jedoch geht sie bei höherer Temperatur schneller vor sich als bei niederer.

3. Es giebt einen Grenzwert, über den die Esterifizierung nicht hinausgeht. Bei der Verseifung der Ester lassen sich diese Gesetze ebenfalls, für die rückwärtige Reaktion entsprechend formuliert, anwenden.

Ferner von Einfluss auf die Esterbildung ist der von dem Gemenge eingenommene Raum. Bei geringerer Raumerfüllung begegnen sich die Moleküle von Alkohol und Säure häufiger; es findet deshalb eine reichlichere Esterbildung statt. Aus demselben Grunde vermindert ein indifferentes Lösungsmittel die Estermenge.

Je höher das Molekulargewicht der Säure ist, um so langsamer geht die Reaktion vor sich. Auch Alkohole verschiedener Reihen zeigen ein verschiedenes Verhalten.

Bleibt das Gemenge homogen, so wird die Esterbildung herabgedrückt, scheidet sich dagegen Wasser aus, so kann die Esterbildung vollständig

[1]) A. ch. ph. 65, 385; 66, 5; 68, 225.

werden. Bei steigender Alkoholmenge und gleichbleibender Säuremenge nimmt die Estermenge zu bis 100 %.

Aus allen diesen Beobachtungen leiten die Autoren folgenden Satz ab:

Die in jedem Augenblick gebildete Estermenge ist proportional dem Produkte der wirkenden Substanzen — Säure, Alkohol, Wasser und Ester — und umgekehrt proportional dem eingenommenen Raume. Der Grenzwert ist nahezu unabhängig von der Temperatur; bei genügend langer Dauer liefern niedere Temperaturen dasselbe wie hohe.

Auf diese praktischen Versuche von Berthelot und Péau de St. Gilles gestützt, hat Van't Hoff mehrere theoretische Formeln für die Esterbildung aus Säure und Alkohol abgeleitet; ebenso Guldberg und Waage.

Über die Geschwindigkeit der Esterbildung in Bezug auf die Konstitution der Säuren und Alkohole liegt eine treffliche Arbeit von N. Menschutkin vor.[1] Er nahm alle seine Versuche bei 155° vor. Die Resultate sind folgende:

Primäre, normale Alkohole, mit Ausnahme von CH_3OH, zeigen nahezu gleiche Geschwindigkeit und Grenze in der Esterbildung.

Ungesättigte, nicht normale und sekundäre Alkohole zeigen meist geringere Geschwindigkeit und Grenze.

---

[1]) A. 195, 334; 197, 193.

Tertiäre Alkohole sind nur wenig untersucht, zeigen aber eine sehr geringe Geschwindigkeit.

Primäre und sekundäre Säuren sind ziemlich gleich in Bezug auf ihre Wirkung bei der Esterbildung. Dagegen zeigen tertiäre Säuren eine sehr geringe Geschwindigkeit.

Was von den Fettsäuren gilt, trifft auch bei den aromatischen Säuren zu. Die tertiären Benzoësäuren zeigen eine geringe, wogegen die primären Phenylessigsäuren etc. einer grossen Geschwindigkeit der Esterbildung fähig sind.

Der Haupterfolg dieser mühsamen Arbeit ist, dass sie den Einfluss der chemischen Konstitution auf die Affinitätswirkung klarlegt.

Was nun die praktische Darstellung der Ester angeht, so erhält man sie am sichersten bekanntlich durch Einwirkung von Alkyljodid auf die Metallsalze, am besten Silbersalz, der Säuren. Vielfach Anwendung findet auch die Methode der Einwirkung von Alkohol auf die Säureanhydride oder Chloride. Am meisten benutzt man jedoch die direkte Umsetzung von Säure und Alkohol zu Ester, indem man durch Zusatz von wasserentziehenden Mitteln dafür sorgt, dass das störende Wasser entfernt wird. Als solche Mittel werden verwendet gasförmige Salzsäure, ferner Schwefelsäure, Chlorzink etc.

Über die letzte Art der Esterbildung sind in neuerer Zeit viele Versuche von verschiedenen Autoren angestellt. Besonders über das teilweise oder vollständige Ausbleiben der Esterbildung bei

gewissen aromatischen Säuren liegen umfangreiche Beobachtungen von V. Meyer vor. Letzterer und Sudborough[1] bemerkten zuerst bei der Mesitylencarbonsäure ein vollständiges Ausbleiben der Esterbildung durch Alkohol und Salzsäure. Aus dieser Beobachtung wurde der Schluss gezogen, dass substituierte Benzoësäuren mit der Substituentenstellung 1.3.5. durch Salzsäure und Alkohol nicht esterifiziert werden könnten. Nach Untersuchung vieler substituierter Benzoësäuren erweiterte V. Meyer obigen Satz zu folgender Regel:[2]

Sobald in einer substituierten Benzoësäure die beiden dem COOH benachbarten H-Atome durch CH_3, Br, NO_2 ersetzt sind, resultiert eine Säure, die durch Alkohol und Salzsäure nicht esterifizierbar ist.

Bei der Mesitylessigsäure tritt dagegen Esterbildung ein. V. Meyer giebt dafür als Grund an, dass das COOH nicht direkt an den Benzolkern gebunden sei.[3]

In weiteren Abhandlungen[4] untersucht er die Substituenten Cl und COOH; bei allen findet er seine Regel bestätigt. Auch bei der β-Chlor-α-Naphtoësäure tritt keine Esterbildung ein, weil eines der benachbarten C-Atome mit dem zweiten Ring gemeinschaftlich ist.[5] Für die Substituenten

[1]) B. 27, 510.
[2]) B. 27, 1586.
[3]) B. 27, 1587.
[4]) B. 27, 3146.
[5]) B. 28, 183.

OH und CH_3 stellt V. Meyer fest, dass sie nur in der Kälte die Esterbildung verhindern, in der Wärme jedoch nur verzögern. Ferner findet er, dass die Ester, welche sich schwer bilden, ebenso schwierig verseift werden.[1]

Eine Erklärung für diese merkwürdige Erscheinung des Ausbleibens der Esterbildung durch Alkohol und Salzsäure bei den diorthosubstituierten Benzoësäuren giebt V. Meyer dahin: Die dem COOH benachbarten Substituenten hindern durch ihre Raumerfüllung den Eintritt des Alkyls und schützen es bei der Verseifung ebenso vor der Einwirkung des verseifenden Mittels. Dass sich bei den diorthosubstituierten Benzoësäuren aus dem Silbersalz und Jodalkyl dennoch die Ester darstellen lassen, erklärt er durch die grössere Raumerfüllung des Ag-Atoms, wodurch für das Alkyl Platz geschaffen würde.

Rud. Wegscheider, der sich ebenfalls mit der Esterbildung, besonders der Hemipinsäure, beschäftigt hat, erklärt die Erscheinung folgendermassen[2]: Bei der Einwirkung von Jodalkyl auf Salze findet ein direkter Austausch von Metall und Alkyl statt. Bei der Esterbildung aus Säure, Alkohol und Salzsäure dagegen tritt eine Anlagerung von Alkohol an das Karbonyl ein. Ähnlich etwa wie bei der Bildung von Ketonen oder tertiären Alkoholen aus Säurechlorid und Zinkalkyl ein inter-

[1]) B. 28, 1254.
[2]) B. 28, 1468.

mediäres Additionsprodukt angenommen wird. Auch hier bei der fraglichen Reaktion zwischen Alkohol und Säure sei es noch nicht erwiesen, dass direkt Wasser gebildet würde, was nach der Erklärung von Meyer notwendig sei. Ferner hebt er hervor, dass wenn die Raumerfüllung zweier benachbarter Gruppen den Eintritt von Alkyl erschwert, die gewaltsame Einführung des Alkyls durch die hervorgerufene Spannung den Wiederaustritt befördern müsste.[1]

In einer vorläufigen Mitteilung[2] sucht Wegscheider seine Ansicht noch durch einige Beobachtungen zu stützen. Er verwendet statt Salzsäure bei der Esterifizierung der Hemipinsäure wenig Schwefelsäure und hat dadurch denselben Erfolg, β-Ester. Verwendet er jedoch gleiche Volumina Schwefelsäure und Alkohol, so erhält er fast ausschliesslich Neutralester. Aus diesem Verhalten schliesst er, dass im ersten Falle die Schwefelsäure nur anlagernd wirke, während im zweiten, weil stärker, auch wasserentziehend.

Welche der beiden Erklärungen die beste ist, lässt sich jedenfalls erst nach vollständiger Erledigung der Untersuchungen über diesen Punkt sagen.

In der neuesten Zeit hat V. Meyer[3] die Beobachtung gemacht, dass selbst die dem COOH be-

---

[1]) B. 28, 2535.
[2]) B. 28, 3127.
[3]) B. 28, 3201.

nachbarten Methinwasserstoffatome einen verzögernden Einfluss auf die Esterbildung ausüben. Die Benzoësäure nämlich liefert, in gleicher Weise wie die Phenylessigsäure behandelt, eine bedeutend geringere Menge Ester in bedeutend längerer Zeit. Er führt diesen Umstand darauf zurück, dass bei der Phenylessigsäure die COOH-Gruppe dem beengenden Einfluss der Methinwasserstoffatome durch die Methylengruppe entzogen sei. Genauere Angaben über diese Erscheinung giebt A. Shukoff.[1] Dieser stellt auch noch fest, dass das Maximum der Esterbildung von dem Gehalte der Mischung an Salzsäure abhängig sei. Bei der Phenylessigsäure liefert ein Gemenge mit 40 % HCl das Maximum der Esterbildung, während bei der Benzoësäure 50 % HCl die beste Ausbeute giebt.

Mit dem Thema über Esterbildung mit alkoholischer Salzsäure hat sich noch Heinrich Goldschmidt beschäftigt.[2] Er kommt zu der Ansicht, dass die alkoholische Salzsäure ebenso wirke wie die wässerige bei vielen anderen Reaktionen, z. B. der Zuckerinversion, der Verseifung der Säureester etc.

Zuletzt sei noch die Meinung E. Fischers und A. Speiers[3] angeführt, die nach Prüfung vieler Arten der Esterifizierung mit alkoholischer Salz- oder Schwefelsäure die Überzeugung gewannen,

[1]) B. 28, 3201.
[2]) B. 28, 3218.
[3]) B. 28, 3252.

dass für jede Säure die günstigsten Bedingungen der Esterifizierung gesucht werden müssten.

Was nun meine Arbeit angeht, so kann ich in Übereinstimmung mit Menschutkin und V. Meyer konstatieren, dass auch nach der von mir angewandten Methode zur Esterifizierung von Amidosäuren sich diejenigen leichter, resp. nur esterifizieren liessen, bei denen das Karboxyl nicht direkt an den Benzolkern gebunden ist.

Der nähere Anlass zu den von mir vorgenommenen Untersuchungen war die von Herrn Professor H. Salkowski gemachte Beobachtung, dass das Chlorhydrat der p-Amidophenylessigsäure beim Umkrystallisieren aus siedendem Alkohol sich in das Chlorhydrat des Äthylesters verwandelt.[1] Diese einfache Esterbildung musste umsomehr auffallen, als früher die Ester der Amidosäuren gewöhnlich durch alkoholische Salzsäure, wenn nicht auf umständlichere Art gewonnen waren. So hatte H. Salkowski den Äthylester der Dinitroanthranilsäure[2] und den Äthylester der Chrysanissäure[3] und Schiff den Äthylester der Amidobenzoësäure[4] in alkoholischer Lösung mit HCl dargestellt. Meine Arbeit hatte nun den Zweck, auf die Eigenschaft der p-Amidophenylessigsäure durch blosses Kochen mit Alkohol im hohen Grade esterifiziert zu werden, auch andere ähnliche Amidosäuren zu prüfen. Ich

[1]) B. 28, 1917.
[2]) A. 173, 47.
[3]) A. 163. 10.
[4]) A. 201, 366 Anm.

untersuchte demnach noch einmal die p-Amidophenylessigsäure, dann ferner die p- und m-Amidohydrozimtsäure, die drei isomeren Amidozimtsäuren und die drei Amidobenzoësäuren. Die m-Amidophenylessigsäure ist von Professor H. Salkowski untersucht.[1]

Um den Einfluss der gebundenen Mineralsäure zu konstatieren, stellte ich Versuche mit der freien p-Amidophenylessigsäure, dem H_2SO_4-, dem HJ-, dem HBr- und dem HNO_3-Salz derselben an. Ausser dem Äthylalkohol untersuchte ich den Amylalkohol auf seine Wirkung bei der Esterbildung. Von Prof. H. Salkowski wurden noch der Methyl- und der normale Propylalkohol in den Kreis der Untersuchung gezogen.[2] Schliesslich stellte ich noch bei dem Chlorhydrat der p-Amidophenylessigsäure den Grad der Esterifizierung fest. Die Resultate dieser Untersuchungen habe ich in Folgendem zusammengestellt.

[1]) B. 28, 1920.
[2]) B. 28, 1919.

Experimenteller Teil.

Darstellung der p-Amidophenylessigsäure.

Vom Herrn Professor Salkowski wurde mir gütigst vorzüglich reines p-Nitrobenzylcyanid überlassen. Nach der von Czumpelik und von Gabriel[1] angegebenen Weise reduzierte ich dasselbe mit Zinn und Salzsäure zu p-Amidobenzylcyanid. Durch Extrahieren mit Äther gewann ich aus der alkalisch gemachten Lösung das Cyanid als eine schuppige Masse, die durch geringe Oxydation in der ätherischen Lösung schwach bläulich gefärbt war. Durch längeres Kochen mit konz. Salzsäure am Rückflusskühler verseifte ich jetzt das Amidocyanid. Das so erhaltene Produkt von p-Amidophenylessigsäurechlorhydrat reinigte ich durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Wasser. Zwei Chlorbestimmungen[2], die ich machte, lieferten folgende Zahlen:

---

[1]) B. 3, 474; 15, 835.

[2]) Alle Halogenbestimmungen sind gewichtsanalytisch ausgeführt worden.

1. 0,3830 g Substanz gaben 0,2931 g AgCl = 0,07250 g Cl = 18,94 % Cl.

2. 0,7412 g Substanz gaben 0,5685 g AgCl = 0,14063 g Cl = 18,97 % Cl.

Berechnet für $C_8H_{10}O_2NCl$: 18,93 % Cl.

Die Resultate stimmten also in befriedigender Weise mit der berechneten Chlormenge überein. Die Säure war rein genug, um nunmehr Esterifizierungsversuche damit anzustellen.

Esterifizierungsversuche der salzsauren p-Amidophenylessigsäure.

Einen ersten Versuch machte ich nach der vielfach angewendeten Art durch Sättigen einer konz. alkoholischen Lösung der Säure mit trockenem Salzsäuregas. Ich liess die Reaktion ihren natürlichen Verlauf nehmen, ohne zu kühlen oder Wärme zuzuführen. Der Versuch gelang gut. In schön ausgebildeten Krystallen, Blättchen, schied sich bald der salzsaure Ester aus. Aus Alkohol umkrystallisiert und über Kalk und Schwefelsäure getrocknet, zeigte das Produkt folgenden Cl-Gehalt:

0,2838 g Substanz gaben 0,1911 g AgCl = 0,04735 g Cl = 16,66 % Cl.

Berechnet für das Chlorhydrat des Äthylesters der p - Amidophenylessigsäure $C_{10}H_{14}O_2NCl$ = 16,47 % Cl.

Hiernach unterlag es keinem Zweifel, dass ich es mit dem Ester zu thun hatte. Es kam nun

darauf an, auf die von Herrn Professor Salkowski gefundene Art, nämlich durch blosses Kochen mit Alkohol zu demselben Resultate zu gelangen. Zu dem Zwecke verfuhr ich wie folgt:

Durch Erwärmen löste ich eine gewisse Menge des Chlorhydrats der Amidosäure in Alkohol und goss sodann die Lösung, um sie rascher erkalten zu lassen, in eine Schale. Sehr bald begann eine Krystallisation. Auffällig war dabei, dass die ausgeschiedenen Krystalle dieselbe Form zeigten, nämlich Nadeln, wie das salzsaure Salz der p-Amidophenylessigsäure, während doch der salzsaure Ester, den ich durch Salzsäure in alkoholischer Lösung erhalten hatte, kleine biegsame Blättchen bildete.

Ich untersuchte das Produkt auf seinen Cl-Gehalt und fand, dass sich in der That das Chlorhydrat der Säure unverändert ausgeschieden hatte.

0,1809 g Substanz gaben 0,1380 g AgCl = 0.03413 g Cl = 18,89 %.

Berechnet für $C_6H_4NH_2HClCH_2COOH$:

18,93 % Cl.

Berechnet für $C_6H_4NH_2HClCH_2COOC_2H_5$:

16,47 % Cl.

— Wie sich später bei Versuchen über den Grad der Esterifizierung zeigte, war auch hier jedenfalls Ester gebildet, der aber seiner geringen Menge wegen in der Mutterlauge gelöst blieb. —

Infolge dieses negativen Resultates änderte ich mein Verfahren etwas. Ich stellte eine vollständig heiss konzentrierte alkoholische Lösung des Chlor-

der Amidosäure her, indem ich soviel davon in siedenden Alkohol eintrug, als sich nur lösen wollte. Darauf kochte ich vier Stunden am Rückflusskühler und liess dann auf dem Wasserbade langsam erkalten. Nach mehreren Stunden hatten sich reichliche Mengen von Krystallen gebildet, die diesmal nicht Nadeln, sondern biegsame Blättchen darstellten, also dem Chlorhydrat des Äthylesters vollständig glichen. Durch Umkrystallisieren aus Alkohol reinigte ich das Produkt und stellte dann seinen Chlorgehalt fest.

1. 0,2260 g Substanz gaben 0,1518 g AgCl = 0,03755 g Cl = 16,61 % Cl.

2. 0,2018 g Substanz gaben 0,1340 g AgCl = 0,033148 g Cl = 16,42 %.

Berechnet für $C_{10}H_{14}O_2NCl$ = 16,47 % Cl.

Mit diesen Cl-Bestimmungen begnügte ich mich jedoch nicht. Lag wirklich der Ester vor, so müsste er sich verseifen lassen. Ich destillierte deshalb etwas vollständig getrocknetes Salz mit Natronlauge. Es erfolgte anfangs keine Lösung, erst bei fortschreitender Verseifung ging alles in Lösung. Im Destillat konnte ich dann den Alkohol mittelst der Jodoformreaktion zweifellos nachweisen.

Um den Ester auf seine Beständigkeit zu prüfen, versuchte ich, ihn aus Wasser umzukrystallisieren. Ich dampfte eine wässerige Lösung auf dem Wasserbade vorsichtig ein und erhielt schöne grosse Krystalle von unverändertem Aussehen und Cl-Gehalt.

1. 0,1744 g Substanz gaben 0,1157 g AgCl = 0,028637 g Cl = 16,42 % Cl.

2. 0,2169 g Substanz gaben 0,1742 g AgCl = 0,035855 g Cl = 16,52 % Cl.

Berechnet für $C_{10}H_{14}O_2NCl$ = 16,47 % Cl.

Durch Eindampfen mit Wasser wird der salzsaure Ester also nicht verseift. Im Gegenteil krystallisiert er besser als aus Alkohol, und könnte Wasser als Lösungsmittel zu seiner Reinigung vorteilhaft angewendet werden.

Einen weiteren Versuch stellte ich mit Salzsäure an. Durch Eindampfen mit diesem Lösungsmittel wird der salzsaure Ester verseift und man erhält das in Nadeln krystallisierende Chlorhydrat der p-Amidophenylessigsäure zurück. Der Cl-Gehalt stimmte wieder mit dem der salzsauren Amidosäure überein.

1. 0,3244 g Substanz gaben 0,0520 g AgCl = 0,06234 g Cl = 19,27 %.

2. 0,1170 g Substanz gaben 0,0904 g AgCl = 19,12 % Cl.

Berechnet für $C_8H_{10}O_2NCl$ = 18,93 % Cl.

Das salzsaure Salz des Äthylesters der p-Amidophenylessigsäure bildet, wie schon gesagt, biegsame, farblose Blättchen. In Wasser und Alkohol ist es leicht, in Äther schwer löslich. Durch verdünnte Schwefelsäure wird aus seiner wässerigen Lösung das Sulfat krystallinisch gefällt. Durch Sodalösung, Ammoniak und kalte Alkalilaugen wird in der wässerigen Lösung eine milchige Trübung von

freiem Ester hervorgerufen. Durch Schütteln und durch Reiben mit einem Glasstabe wird die Ausscheidung krystallinisch. Extrahiert man mit Äther, so bleibt nach Verdunsten des Äthers der Ester ölig, erstarrt aber sogleich krystallinisch, wenn man ein Körnchen krystallisierten Esters hinzufügt. Die Verbindung ist in warmem Wasser leichter löslich wie in kaltem. Durch vorsichtiges Erwärmen bis ca. 40^0 kann man soviel davon lösen, dass sich beim Erkalten glänzende Schüppchen der unveränderten Verbindung wieder ausscheiden. In Alkohol und Äther ist der freie Ester sehr leicht löslich.

Analyse:

0,2391 g Substanz ergaben 0,5843 g CO_2 = 0,1594 g C und 0,1558 g H_2O = 0,0173 g H.

Berechnet auf $C_{10}H_{13}O_2N$:		Gefunden:
C_{10} = 120	= 67,04 %	66,66 %
H_{13} = 13	= 7,26 „	7,23 „
O_2 = 32	= 17,88 „	
N = 14	= 7,82 „	
179	= 100,00 %	

Versuche über den Grad der Esterifizierung.

Nachdem ich nun endgültig festgestellt hatte, dass durch Kochen des Chlorhydrats der p-Amidophenylessigsäure mit Alkohol der Äthylester desselben gebildet wurde, kam es mir darauf an, zu konstatieren, wie weit die Esterifizierung bei An-

wendung dieser Methode ginge. Zu dem Ende stellte ich nachfolgende Untersuchungen an:

1. Versuch.

Eine gewogene Menge des salzsauren Salzes der Amidosäure kochte ich gewohnter Weise 3—4 Stunden mit Alkohol am Rückflusskühler. Darauf liess ich den Alkohol versieden und trocknete Kölbchen und Inhalt bis zur Gewichtskonstanz über Kalk und Schwefelsäure. Aus der Gewichtszunahme konnte ich nun leicht den Grad der Esterifizierung berechnen.

1. Angewandt 1,3486 g $C_6H_4NH_2HCl\,CH_2COOH$.
Berechnete Gewichtszunahme 0,2014 g = 14,9 %.
Gefundene „ „ 0,1323 g = 9,8 „

Also waren esterifiziert 65,69 %.

2. Angewandt 0,6425 g.
Gefundene Gewichtszunahme 0,0596 = 9,3 %.

Also esterifiziert 62,20 %.

2. Versuch.

Bei diesem Versuch verfuhr ich anfangs wie das erste Mal. Nachdem ich jedoch die Gewichtszunahme bestimmt hatte, löste ich den ganzen Trockenrückstand in Wasser und fügte Sodalösung hinzu. Den auf diese Weise ausgeschiedenen freien Ester sammelte ich auf einem Filter, trocknete und wog ihn.

Gewicht des Trockenrückstandes	1,4809 g.
Gewichtszunahme	0,1323 g.
Gewicht der angewandten Menge	1,3486 g.
Berechnetes Gewicht des freien Esters	1,2300 g.
Gefundenes „ „ „ „	0,7997 g.

Also waren hiernach esterifiziert 65,02 %.

Aus der Gewichtszunahme berechnet würden 65,69 % esterifiziert sein. Diese Differenz ist wohl auf die Unvollkommenheit der zweiten Methode zurückzuführen, da der freie Ester in Wasser etwas löslich und in trockenem Zustande auch etwas flüchtig ist. Aus diesem Grunde habe ich nach der zweiten Art keine weiteren Versuche angestellt.

3. Versuch.

Da bei jeder Esterbildung, sei es nach welcher Art es wolle, ein Maximum eintritt, das von der Zeit der Einwirkung abhängig ist, so habe ich später noch daraufhin einige Versuche angestellt. Ich will sie hier gleich folgen lassen. Im ganzen verfuhr ich wie bei meinem ersten Versuch; ich berechnete aus der Gewichtszunahme die gebildete Estermenge. Bei gleichbleibenden Mengen $C_6H_4NH_2HClCH_2COOH$ (1 g) und Alkohol (10 cm^3) kochte ich verschiedene Proben verschiedene Zeiten.

1. Bei offenem Kölbchen versiedete der Alkohol in 20 Minuten.

Gefundene Gewichtszunahme 0,0156 g = 1,56 %.
Berechnete „ „ 0,1495 g = 14,95 „
In Ester umgewandelt 10,45 %.

20 Minuten für das Versieden des Alkohols sind bei allen folgenden Versuchen hinzuzurechnen.

2. ½ Stunde am Rückflusskühler gekocht.

Gefundene Gewichtszunahme 0,0500 g = 5,00 %.
Also esterifiziert 33,5 %.

3. 2 Stunden gekocht.

Gefundene Gewichtszunahme 0,0840 g = 8,40 %.
Gebildeter Ester 56,3 %.

4. An diese Stelle kämen die oben angeführten Versuche mit durchschnittlich 3½stündlicher Einwirkungszeit und 64 % Esterbildung.

5. 6½ Stunden Einwirkung.

Gefundene Gewichtszunahme 0,1355 = 13,55 %,
entspricht 90,63 % Ester.

6. 20stündiges Sieden.

Gefundene Gewichtszunahme 0,1494 = 14,94 %.
Also waren diesmal 100 % Ester gebildet.

Wie aus diesen Versuchen hervorgeht, ist der Grad der Esterifizierung von der Dauer der Einwirkung abhängig. Anfangs schreitet die Esterbildung rasch vorwärts. Allmählich lässt die Geschwindigkeit nach; erreicht aber doch in spätestens 20 Stunden ihr Maximum mit 100 % gebildeten Esters.

Esterifizierungsversuche der freien p-Amidophenylessigsäure, des H_2SO_4-, des HJ-, des HBr- und des HNO_3-Salzes derselben durch Kochen mit Alkohol.

Die freie Amidosäure erhielt ich durch Vermischen einer konz. wässerigen Lösung ihres salzsauren Salzes mit einer Lösung von Natriumacetat. Sie bildet, ähnlich wie der freie Ester, kleine Schüppchen.[1]

Die freie Säure kochte ich nun in gewohnter Weise am Rückflusskühler mit Alkohol. Selbst nach 12stündiger Einwirkung war nicht die geringste Menge der Säure esterifiziert. In einer Sodalösung konnte alles ohne Trübung gelöst werden.

Das schwefelsaure Salz erhielt ich durch Fällen einer warmen Lösung des salzsauren Salzes mit verdünnter Schwefelsäure. Es bildet kleine glänzende Blättchen. Durch Kochen mit Alkohol wird es nicht esterifiziert. Beim Erkalten der alkoholischen Lösung schied sich fast alles unverändert wieder aus.

H_2SO_4-Bestimmung:

0,0706 g der aus Alkohol krystallisierten Substanz gaben 0,0410 g $BaSO_4$ = 0,0169 g SO_4 = 23,90 %.

---

[1]) Radziszewski B. 2, 209.

Berechnet für:

$(C_6H_4NH_2CH_2COOH)_2H_2SO_4 = 24{,}00\ \%\ SO_4.$

Berechnet für:

$(C_6H_4NH_2CH_2COOC_2H_5)_2H_2SO_4 = 21{,}05\ \%\ SO_4.$

Das HJ-Salz der Amidosäure erhielt ich durch Lösen von freier Amidosäure in warmer, farbloser Jodwasserstoffsäure. Die Krystalle, welche sich nach einiger Zeit ausschieden, bildeten lange Nadeln. Infolge der leichten Zersetzlichkeit der Jodwasserstoffsäure war das Salz etwas braun gefärbt. Durch Behandeln mit kochendem Äther, worin das Salz unlöslich ist, konnte ich die anhängenden, färbenden Stoffe ziemlich entfernen. Das so gereinigte und getrocknete Salz kochte ich 3 Stunden mit Alkohol am Rückflusskühler. Aus der erkalteten alkoholischen Lösung erhielt ich kurze, säulenartige Krystalle. Auch diese waren wieder braun gefärbt. Durch Reinigen mit Äther und Trocknen über Kalk und Schwefelsäure wurden sie fast farblos. Übrigens färbt sich sowohl das jodwasserstoffsaure Salz der Säure, wie das ihres Esters am Lichte wieder. Dass ich den jodwasserstoffsauren Ester unter Händen hatte, erkannte ich neben dem Jodgehalt auch an der Ausscheidung von freiem Ester durch Sodalösung.

J-Bestimmung:

0,4314 g Substanz gaben 0,3280 g AgJ = 0,17725 g J = 41,1 %.

Berechnet für:

$C_6H_4NH_2HJCH_2COOC_2H_5$ = 41,30 % J.

Das bromwasserstoffsaure Salz der Amidosäure gewann ich wie das jodwasserstoffsaure Salz durch Lösen von freier Amidosäure in warmer Bromwasserstoffsäure. Erst nach dem Konzentrieren der Lösung auf dem Wasserbade begann eine Krystallisation. Das Salz bildet lange, farblose Spiesse. Ich trocknete es über Kalk und Schwefelsäure, stellte aber weiter keine Br-Bestimmungen an, sondern schritt direkt zur Esterifizierung. Diese gelang auch hierbei. Aus der durch Eindampfen konzentrierten alkoholischen Lösung schied sich ein krystallinischer Körper ab, der sich als das bromwasserstoffsaure Salz des p-Amidophenylessigsäureäthylesters erwies. Seine wässerige Lösung schied auf Zusatz von Natriumkarbonat freien Ester ab. Die Br-Bestimmung lieferte folgendes Resultat:

0,1781 g Substanz gaben 0,1286 g Ag Br = 0,054723 g Br = 30,72 %.

Berechnet für:

$C_6H_4NH_2HBrCH_2COOC_2H_5$ = 30,77 % Br.

Schliesslich stellte ich noch das HNO_3-Salz der Amidosäure dar. In erwärmter, verdünnter Salpetersäure löste ich solange freie Amidosäure auf, als noch davon aufgenommen wurde. Aus der er-

kalteten Lösung krystallisierte dann das salpetersaure Salz der Amidosäure in schwach gelb gefärbten Nadeln. Durch Kochen mit Alkohol liess sich auch dieses Salz esterifizieren. Der salpetersaure Ester krystallisiert in kleinen gelblichen Nadeln. Mit kohlensaurem Natron liefert das Salz eine Fällung von freiem Ester, der durch seinen Schmelzpunkt 49° leicht identifiziert werden konnte. In Wasser und Alkohol ist der salpetersaure Ester leicht löslich, Äther nimmt fast nichts davon auf.

Aus diesem verschiedenen Verhalten der freien p-Amidophenylessigsäure und ihrer Salze in Bezug auf Esterifizierbarkeit durch Kochen mit Alkohol geht unmittelbar hervor, dass die gebundene Mineralsäure auf die Esterbildung einen wesentlichen Einfluss hat. Es scheinen ferner nur die stärksten Mineralsäuren einen derartigen Einfluss ausüben zu können, da das schwefelsaure Salz keinen Ester gab.

Es bliebe einer weiteren Untersuchung vorbehalten, in ähnlicher Weise die Salze der Fluorwasserstoffsäure und vielleicht auch der Stickstoffwasserstoffsäure zu prüfen. Mit organischen Säuren, etwa mit Pikrin- und Weinsäure, mit denen die p-Amidophenylessigsäure gut krystallisierende, in Wasser schwer lösliche Salze bildet, würde ein Versuch der Esterifizierung jedenfalls erfolglos bleiben.

Darstellung des p-Amidohydrozimtsäurechlorhydrats.

1. Versuch.

Nach Angabe von Alexejew, Erlenmeyer[1] reduzierte ich Zimtsäure mit Natriumamalgam zu Hydrozimtsäure. Diese nitrierte ich dann mit rauchender Salpetersäure nach Glaser und Buchanan[1] zu einem Gemenge von o- und p-Nitrohydrozimtsäure. Dieses Gemenge reduzierte ich mit Zinn und Salzsäure.[2] Durch Reduktion der o-Nitrozimtsäure erhielt ich dabei das Hydrokarbostyril als Nebenprodukt. Aus der Reduktionsflüssigkeit krystallisierte letzteres in langen Nadeln aus. Nach Entfernen des Zinns mit Schwefelwasserstoff und starkem Einengen der salzsauren Lösung schied sich das Chlorhydrat der p-Amidohydrozimtsäure in kleinen, gelblich-grau gefärbten Nadeln aus. — Einmal erhielt ich das Salz bei einer Darstellung nach derselben Art in flachen aufrecht krystallisierten Täfelchen. — Der Chlorgehalt der Substanz war folgender:

1. 0,3183 g Substanz gaben 0,2280 g AgCl = 0,056316 g Cl = 17,72 % Cl.

2. 0,1999 g Substanz gaben 0,1440 g AgCl = 0,035568 g Cl = 17,79 % Cl.

Berechnet für:

$C_6H_4NH_2HClCH_2CH_2COOH$ = 17,61 % Cl.

---

[1]) A. 121, 375.
[2]) Z. 1869 193—195.

Einen Teil der Nitrohydrozimtsäure reduzierte ich mit Ammoniak und Eisenvitriol.[1] Die Reduktion mit Zinn und Salzsäure zog ich jedoch vor, weil das Produkt leichter rein erhalten werden kann. Es kommt dabei eben nicht die lästige Trennung von dem gebildeten Ammoniumsalz in Frage.

2. Versuch.

Als zweite Methode zur Darstellung des Chlorhydrats der p-Amidohydrozimtsäure benutzte ich das von Stöhr[2] angegebene Verfahren. p-Nitrozimtsäure wurde in der fünffachen Menge Alkohol suspendiert und dann durch abwechselnden Zusatz der dreifach berechneten Menge von Zink und Salzsäure sofort bis zum p-Amidohydrozimtsäurechlorhydrat reduziert. Nach genauer Neutralisation der salzsauren Lösung erhielt ich dann das von Stöhr näher beschriebene Zinkdoppelsalz als Niederschlag. Um aus diesem Doppelsalz die Amidosäure zu erhalten, löste ich den gut ausgewaschenen Niederschlag in Ammoniak und dampfte die Lösung zur Trockene ein. Es hatte sich auf diese Weise Zinkhydroxyd, Salmiak und p-Amidohydrozimtsäure gebildet. Letztere extrahierte ich durch mehrmaliges Auskochen mit absolutem Alkohol aus dem Trockenrückstande. Von den vereinigten alkoholischen Extrakten destillierte ich den Alkohol ab und nahm den Rückstand mit Salzsäure auf. Aus dieser

---

[1]) Gabriel und Zimmermann, B. 14, 843.
[2]) A. 225, 57.

Lösung krystallisierte nach dem Einengen sodann das salzsaure Salz der p-Amidohydrozimtsäure.

Von den angeführten beiden Methoden habe ich später immer die erste benutzt. Sie liefert eine bedeutend bessere und reinere Ausbeute als die zweite.

Esterifizierungsversuch mit dem p-Amidohydrozimtsäurechlorhydrat.

Durch Lösen des Chlorhydrats in heissem Alkohol stellte ich eine konzentrierte alkoholische Lösung her. Diese kochte ich wie bei dem Chlorhydrat der p-Amidophenylessigsäure mehrere Stunden am Rückflusskühler. Aus der erkalteten Lösung schied sich vorläufig nichts aus. Erst nach starkem Konzentrieren setzten sich Kryställchen von undeutlicher Form ab. Nach Trocknen über Kalk und Schwefelsäure zeigte die Substanz folgenden Chlorgehalt:

1. 0,3095 g Substanz gaben 0,1971 g AgCl = 0,04867 g Cl = 15,75 % Cl.

2. 0,2856 g Substanz gaben 0,1803 g AgCl = 0,044534 g Cl = 15,66 %.

Berechnet für:

$C_6H_4NH_2HClCH_2CH_2COOH$ = 17,61 % Cl.

Berechnet für:

$C_6H_4NH_2HClCH_2CH_2COOC_2H_5$ = 15,47 % Cl.

Der Cl-Gehalt stimmte demnach mit dem für den salzsauren Ester berechneten genügend überein, so dass kein Zweifel über die Natur der Substanz vorliegt.

Durch Kochen mit Natronlauge wurde der Ester verseift, und ich konnte im Destillat den Alkohol als Jodoform nachweisen. In Wasser und Alkohol ist der salzsaure Amidoester leicht, in Äther schwer löslich. Die wässerige Lösung giebt mit Natriumkarbonat eine milchige Trübung von freiem Ester. Bei gewöhnlicher Temperatur ist dieser ölig. Erst in einer Kältemischung konnte er durch Schütteln und Reiben fest erhalten werden. Einmal fest geworden, schmilzt er erst bei 20° wieder. Der salzsaure Amidoester lässt sich aus Wasser unverändert umkrystallisieren; er bildet dann grosse breite Nadeln.

Chlorbestimmung
in dem aus Wasser umkrystallisierten salzsauren Amidoester:

1. 0,6373 g Substanz gaben 0,4003 g AgCl = 15,51 % Cl.

2. 0,3556 g Substanz gaben 0,2231 g AgCl = 0,0551 g Cl = 15,49 % Cl.

Berechnet für:

$C_6H_4NH_2HClCH_2CH_2COOC_2H_5$ = 15,47 % Cl.

Durch Eindampfen mit Salzsäure wird der Ester verseift und es bildet sich das salzsaure Salz der p-Amidohydrozimtsäure zurück.

Cl-Bestimmung
in dem so erhaltenen Chlorhydrat der
p-Amidohydrozimtsäure:

1. 0,3768 g Substanz gaben 0,2691 g AgCl = 0,066467 g Cl = 17,64 % Cl.

2. 0,1935 g Substanz gaben 0,1377 g AgCl = 0,03408 g Cl = 17,61 % Cl.

Berechnet für:
$C_6H_4NH_2HClCH_2CH_2COOH$ = 17,61 % Cl.

Versuch über den Grad der Esterifizierung des p-Amidohydrozimtsäurechlorhydrats.

In derselben Weise wie bei dem p-Amidophenylessigsäurechlorhydrat stellte ich auch hier einen Versuch an über den Grad der Esterifizierung. Eine gewogene Menge des Chlorhydrats kochte ich 3½ Stunden mit Alkohol am Rückflusskühler. Nach dem Versieden des Alkohols trocknete ich sodann bis zur Gewichtskonstanz.

Angewandt wurden 0,9934 g Substanz.

Gefundene Gewichtszunahme 0,0747 g = 7,52 %.
Berechnete „ „ 0,1212 g = 12,2 „

Es waren mithin 62,04 % esterifiziert.

Dieser Versuch zeigt, dass hier die Menge der esterifizierten Säure annähernd dieselbe ist, wie bei dem salzsauren Salze der p-Amidophenylessigsäure.

Ich habe deshalb auch keine weiteren Versuche in dieser Hinsicht mit dem Chlorhydrat der p-Amidohydrozimtsäure angestellt, die wohl ein ähnliches Resultat gegeben hätten.

Esterifizierungsversuche mit dem bromwasserstoffsauren und dem salpetersauren Salz der p-Amidohydrozimtsäure.

Um mich auch bei der Amidohydrozimtsäure nicht allein auf das Chlorhydrat zu beschränken, stellte ich noch das bromwasserstoffsaure und salpetersaure Salz dar und prüfte sie auf ihre Esterifizierbarkeit durch Kochen mit Alkohol.

Das bromwasserstoffsaure Salz erhielt ich einmal durch Lösen der freien Amidosäure in Bromwasserstoffsäure, ein anderes Mal durch Verseifen der Acetamidosäure mit rauchender Bromwasserstoffsäure. Da die freie p-Amidohydrozimtsäure sich durch Natriumacetat nicht abscheiden liess, so versetzte ich eine wässerige Lösung des salzsauren Salzes der Amidosäure vorsichtig mit der nötigen Menge Natronlauge. Jetzt krystallisierte die freie Amidosäure in glänzenden Schüppchen aus.[1] Die Acetamidosäure gewann ich durch Kochen des salzsauren Salzes der Amidohydrozimtsäure mit Essigsäureanhydrid und entwässertem Natriumacetat; sie bildet eine weisse Krystallmasse.[2]

[1]) Glaser und Buchanan, Z. 1869, 195.
[2]) Gabriel und Steudemann, B. 15, 844.

Das auf die eine oder andere Art gewonnene bromwasserstoffsaure Salz lieferte mit Alkohol am Rückflusskühler in gewohnter Weise gekocht ebenfalls den Ester. Dieser wurde an der Ausscheidung von freiem Ester erkannt, den Sodalösung in seiner wässerigen Lösung hervorrief.

Das p-Amidohydrozimtsäureäthylesterbromhydrat bildet breite Nadeln, die sich leicht bräunen. In Wasser und Alkohol ist es leicht, in Äther schwer löslich.

Das salpetersaure Salz der Amidosäure krystallisierte aus einer Lösung der freien Amidosäure in verdünnter warmer Salpetersäure in dunkelrot gefärbten Nadeln. Die Esterbildung tritt bei ihm in gleicher Weise ein, was durch Natriumkarbonat konstatiert wurde.

Darstellung des m-Amidohydrozimtsäurechlorhydrats.

Bei der Darstellung dieser Amidosäure diente mir das m-Nitrobenzaldehyd als Ausgangsmaterial. Durch Kochen mit Essigsäureanhydrid und entwässertem Natriumacetat kondensierte ich ihn nach Angabe von R. Schiff und von Tiemann und Oppermann[1] zu m-Nitrozimtsäure. Um diese zu m-Amidozimtsäure zu reduzieren, benutzte ich nicht Eisenvitriol und Barythydrat wie Tiemann und

[1]) B. 11, 1782. B. 13, 2060

Oppermann[1], sondern verwendete Zinn und Salzsäure. Auch mit diesem Reduktionsmittel verläuft die Reaktion glatt und gut. Von der m-Amidozimtsäure gelangte ich zur m-Amidohydrozimtsäure durch Natriumamalgam, wie Hirsch[2] bei der Darstellung der p-Amidohydrozimtsäure.

In eine Lösung des salzsauren Salzes oder eine Suspension der freien m-Amidozimtsäure in Wasser trug ich nach und nach das Natriumamalgam in geringem Überschuss ein. Die Reduktion ging langsam vor sich und musste schliesslich durch Erwärmen auf dem Wasserbade zu Ende geführt werden. Nach vollständiger Verflüssigung des Natriumamalgams trennte ich die alkalische Lösung von dem Quecksilber und säuerte sie mit Essigsäure an. Die jetzt saure Lösung extrahierte ich mit Äther. Nach Abdestillieren des Äthers blieb die m-Amidohydrozimtsäure als ein Öl zurück. Die ölige Amidosäure versetzte ich mit konz. Salzsäure, worin sich alles löste, um sogleich wieder krystallinisch zum salzsauren Salz der m-Amidohydrozimtsäure zu erstarren. Die über Kalk und Schwefelsäure getrocknete Substanz hatte folgenden Chlorgehalt:

0,4272 g Substanz gaben 0,3077 g AgCl = 0,076118 g Cl = 17,81 % Cl.

Berechnet für:

$C_6H_4NH_2HClCH_2CH_2COOH$ = 17,61 % Cl.

---

[1]) B. 13, 2064.
[2]) B. 25, 2111.

Esterifizierungsversuch mit dem m-Amidohydrozimtsäurechlorhydrat.

Bei gleicher Behandlnng des salzsauren Salzes der m-Amidohydrozimtsäure wie die salzsauren Salze der früheren Amidosäuren in siedender alkoholischer Lösung hildete sich auch aus diesem das Chlorhydrat des Äthylesters. Ich erkannte ihn an dem Verhalten seiner wässerigen Lösung gegen Natriumkarbonat. Der durch letzteres abgeschiedene freie Ester ist ölig. Ferner stimmte auch der Cl-Gehalt meines Produktes mit dem berechneten überein.

0,5171 g Substanz gaben 0,3230 g AgCl = 0,0799037 g Cl = 15,45 % Cl.

Berechnet für:

$C_6H_4NH_2HClCH_2CH_2COOC_2H_5$ = 15,46 % Cl.

Darstellung der o-m-p-Amidozimtsäurechlorhydrate.

Das m-Amidozimtsäurechlorhydrat erhielt ich, wie oben näher angegeben, als Zwischenprodukt bei der Darstellung des salzsauren Salzes der m-Amidohydrozimtsäure. Der Cl-Gehalt war folgender:

1. 0,3106 g Substanz gaben 0,2235 g AgCl = 0,055289 g Cl = 17,80 % Cl.

2. 0,1234 g Substanz gaben 0,0838 g AgCl = 0,027967 g Cl = 17,80 % Cl.

Berechnet auf:

$C_6H_4\,CHCHCOOHNH_2HCl$ = 17,79 % Cl.

Zur Darstellung von o- und p-Amidozimtsäure verfuhr ich folgendermassen: Ich nitrierte Zimtsäure mit der siebenfachen Menge rauchender Salpetersäure, nicht wie Beilstein und Kuhlberg[1] nur mit der dreifachen Menge, weil dann sehr bald ein dicker Brei entsteht, der sich nicht mehr schütteln lässt. Das durch die Nitrierung entstandene Gemenge von o- und p-Nitrozimtsäure trennte ich einmal als Säuren[1] durch Alkohol, worin die p-Säure in der Kälte fast gar nicht löslich ist: ein anderes Mal als Äthylester, wovon der p-Nitrozimtsäureäthylester ebenfalls in Alkohol schwerer löslich ist als der o-Ester.[2]

Nachdem ich von beiden Nitrosäuren genügende Mengen rein dargestellt hatte, schritt ich zur Reduktion. Beide Säuren reduzierte ich mit Zinn und Salzsäure. Bei der Reduktion der o-Nitrozimtsäure bildete sich in unbedeutender Menge ein Harz. Dieses wurde jedoch beim Ausfällen des Zinns mit Schwefelwasserstoff vollständig mit niedergeschlagen und die Lösung war nach dem Filtrieren ganz farblos. Beim Einengen schied sich etwas Karbostyril aus. Als nach Abfiltrieren dieses die Lösung weiter eingedampft wurde, erhielt ich eine reichliche Abscheidung von o-Amidozimtsäurechlorhydrat in feinen,

---

[1]) A. 163, 126.

[2]) Morgan, J. 1077, 788.

fast farblosen Nadeln. Nach dem Trocknen über Kalk und Schwefelsäure löste es sich vollständig in Wasser. Er war also frei von Karbostyril.

Cl-Bestimmung:

0,1324 g Substanz gaben 0,0946 g AgCl = 0,023403 g Cl = 17,67 % Cl.

Berechnet auf $C_6H_4NH_2CHCHCOOH$ = 17,79 % Cl.

Die p-Nitrozimtsäure reduzierte ich zum Teil als Äthylester. Durch die konz. Salzsäure trat jedoch bei der Reduktion Verseifung ein, sodass ich nicht den Ester, sondern das salzsaure Salz der p-Amidozimtsäure erhielt. Aus der von Zinn befreiten Lösung krystallisierte das salzsaure Salz der p-Amidosäure in kleinen gelblichen Prismen, die sich äusserst leicht in Wasser und Alkohol lösen, in Äther aber unlöslich sind. Dampfte ich die Mutterlauge, die noch von dem Chlorhydrat der Amidosäure enthielt und stark salzsauer war, zur Trockene, so war der Rückstand harzartig und grösstenteils in Wasser unlöslich; jedenfalls infolge von Polimerisation. Der Cl-Gehalt der krystallisierten Substanz war folgender:

1. 0,3370 g Substanz gaben 0,2397 g AgCl = 0,059296 g Cl = 17,59 % Cl.

2. 0,3983 g Substanz gaben 0,2835 g AgCl = 0,070132 g Cl = 17,60 % Cl.

Berechnet auf:

$C_6H_4NH_2HClCHCHCOOH$ = 17,79 % Cl.

Ein Versuch, aus dem Gemenge der o- und p-Nitrozimtsäure direkt reine p-Amidozimtsäure zu erhalten, misslang. Die Reduktion mit Zinn und Salzsäure ging gut von statten. Durch das lange Kochen der salzsauren Lösung der beiden Amidosäuren, welches notwendig war zur Bildung des Karbostyrils, war nach Abfiltrieren des letzteren die Lösung so stark braun gefärbt und verunreinigt, dass sie keine Krystalle von p-Amidozimtsäurechlorhydrat lieferte.

Esterifizierungsversuch mit den Chlorhydraten der o-, m- und p-Amidozimtsäure.

Die salzsauren Salze der drei isomeren Amidozimtsäuren behandelte ich in schon mehrfach auseinandergesetzter Weise mit Alkohol.

Das salzsaure Salz der o-Amidosäure löste sich leicht in Alkohol. Nach starkem Konzentrieren erhielt ich aus der alkoholischen Lösung kleine braungefärbte Krystalle. Durch Umkrystallisieren aus Alkohol wurden sie ziemlich farblos. Ich hielt sie für das salzsaure Salz des Esters. Ihre Unlöslichkeit in Wasser jedoch widersprach dem, da bisher alle salzsauren Salze der Ester von Amidosäuren in Wasser leicht löslich gewesen waren. Eine qualitative Chlorreaktion zeigte auch sogleich, dass ich es garnicht mit einem salzsauren Salze zu thun hatte. Es lag nun die Vermutung nahe, dass der

Körper nichts anderes als Karbostyril sei. Durch Umkrystallisieren aus kochendem Wasser erhielt ich die charakteristischen, verfilzten Nadeln des Karbostyrils, auch stimmte der Schmelzpunkt 200° überein und die Eigenschaft unzersetzt zu sublimieren.[1]

Die alkoholische Mutterlauge, aus der ich die Krystalle von Karbostyril erhielt, verdunstete ich zur Trockene. Der jetzt bleibende, teilweise krystallinische Rückstand löste sich bis auf eine geringe Trübung in Wasser. Die Lösung gab auf Zusatz von Natriumkarbonat eine milchige Trübung von freiem Ester.

In dem Trockenrückstande nahm ich auch eine Cl-Bestimmung vor, die natürlich weder für das salzsaure Salz der Säure noch das des Esters stimmte, da die Substanz beides enthielt.

Gefunden: 16,3 % Cl.

Berechnet für:

$C_6H_4NH_2HClCHCHCOOH$ = 17,79 % Cl.

$C_6H_4NH_2HClCHCHCOOC_2H_5$ = 15,60 „ „

Friedländer und Weinberg[2] erhielten den Ester der o-Amidozimtsäure durch Reduzieren des o-Nitrozimtsäureesters mit Zinn und Salzsäure in alkoholischer Lösung. Sie beschreiben ihn als gelbe

[1]) Tiemann und Oppermann, B. 13, 2070. Friedländer und Ostermaier, B. 14, 1916.

[2]) B. 15, 1422.

Nadeln, die sich in Alkohol mit grünlicher Fluoreszens lösen. Mir gelang es nicht, den freien Ester krystallisiert zu erhalten. Durch Extrahieren der milchigen Emulsion, die ich durch Sodalösung aus der wässerigen Lösung des Gemenges der salzsauren Salze des Esters und der Säure erhielt, mit Äther, blieb der freie Ester als ein stark riechendes Öl zurück, das selbst nach mehrwöchentlichem Aufbewahren nicht erstarrte.

Das salzsaure Salz der p-Amidozimtsäure löste sich ebenfalls leicht in Alkohol. Nach längerem Sieden der alkoholischen Lösung schied sich selbst nach starkem Konzentrieren aus derselben nichts aus. Durch Stehen im Exsikkator wurde sie allmählich syrupartig und erstarrte schliesslich zu einer Masse, die wie eingetrockneter Gummi aussah, durchsichtig, rötlich-braun und ohne jede krystallinische Struktur war. In diesem trockenen Zustande war die Masse äusserst spröde, zog aber an der Luft rasch Wasser an, worin sie sich klar löste. Miller und Kinkelin[1] beobachteten ein ähnliches Verharzen der freien Säure. In der eben beschriebenen Masse konnte ich keine Chlorbestimmung vornehmen. Immerhin ist es sehr wahrscheinlich, dass sich der Ester gebildet hatte, da die wässerige Lösung auf Zusatz von Natriumkarbonat einen gummiartigen Niederschlag fallen liess, der bei einer mit ihm vorgenommenen Elementaranalyse die quan-

[1]) B. 18, 3224.

titative Zusammensetzung des Esters zeigte. Den durch Sodalösung erhaltenen Niederschlag löste ich in Alkohol und kochte diese Lösung mit Tierkohle mehrmals zu ihrer Entfärbung, was jedoch nur in geringem Masse gelang. Liess ich den Alkohol verdunsten, so blieb auch hier wieder eine rötliche, gummiartige Masse zurück, die schliesslich trocknete, aber vollständig amorph blieb.

Die mit dem Körper vorgenommene Verbrennung lieferte folgendes Resultat:

0,5597 g Substanz gaben 1,4161 g CO_2 = 0,3862 g C = 69,00 % C und 0,3526 g H_2O = 0,039188 H = 7,00 % H.

Berechnet auf $C_{11}H_{13}NO_2$:			Gefunden:
C_{11}	= 132	= 69,11 %.	69,00 %.
H_{13}	= 13	= 6,81 „	7,00 „
N	= 14	= 7,33 „	
O_2	= 32	= 16,75 „	
	191	= 100,00 %.	

Wenn auch die gefundenen Zahlen mit den berechneten gut übereinstimmen, so ist doch noch nicht sicher, ob nicht eine polymere Verbindung vorliegt. Bei dem eigentümlichen Verhalten der Substanz ist dieses wohl nicht unwahrscheinlich.

Die Esterifizierung des salzsauren Salzes der m-Amidozimtsäure lieferte ein besseres Resultat. Die alkoholische Lösung gab beim Einengen einen krystallinischen Körper. Durch Natriumkarbonat wurde in der wässerigen Lösung desselben eine

milchige Trübung von freiem Ester hervorgerufen. Durch Extrahieren dieser trüben Flüssigkeit mit Äther und Verdunstenlassen desselben blieb der freie Ester als ein Öl zurück, das selbst nach wochenlangem Stehen nicht erstarrte. Das salzsaure Salz des Esters bildete kleine Nadeln, die in Wasser ebenso wie das Chlorhydrat der Säure schwerer löslich sind wie ihre Isomeren.

Cl-Bestimmung:

0,2737 g Substanz gaben 0,1736 g AgCl = 0,042945 g Cl = 15,69 %.

Berechnet für:

$C_6H_4NH_2HClCHCHCOOC_2H_5$ = 15,60 % Cl.

Von den drei isomeren Amidozimtsäuren liefert beim Kochen ihrer salzsauren Salze mit Alkohol also nur die m-Verbindung einen wohlcharakterisierten Ester. Bei der o- und p-Verbindung ist die Esterbildung von Nebenreaktionen begleitet. Bei der ersteren bildet sich Karbostyril als Nebenprodukt und bei der letzteren tritt wahrscheinlich eine Polymerisation ein.

Versuche mit den Chlorhydraten der o-m-p-Amidobenzoësäure.

Die m-Amidobenzoësäure stellte ich durch Reduktion der m-Nitrobenzoësäure mit Zinn und Salz-

säure dar.[1] Das über Kalk und Schwefelsäure getrocknete salzsaure Salz derselben hatte folgenden Chlorgehalt:

1. 0,4218 g Substanz gaben 0,3501 g AgCl = 0,08662 g Cl = 20,56 % Cl.

2. 0,5312 g Substanz gaben 0,4402 g AgCl = 0,1088966 g Cl = 20,50 % Cl.

Berechnet auf $C_6H_4NH_2HClCOOH$ = 20,46 % Cl.

Die salzsauren Salze der o- und p-Amidobenzoësäure erhielt ich durch Lösen der freien Säuren in erwärmter konz. Salzsäure. Die freien Säuren waren von Kahlbaum bezogen.

Das salzsaure Salz der p-Amidobenzoësäure krystallisierte in kurzen Säulen, das der o-Säure in langen, spiessigen Nadeln.

Cl-Bestimmung

in dem salzsauren Salze der p-Amidobenzoësäure.

0,7131 g Substanz gaben 0,5902 g AgCl = 0,14595 g Cl = 20,46 % Cl.

Berechnet für $C_6H_4NH_2HClCOOH$ = 20,46 % Cl.

Cl-Bestimmung

in dem salzsauren Salze der o-Amidobenzoësäure.

1. 0,4760 g Substanz gaben 0,3516 g AgCl = 0,08697 g Cl = 18,27 % Cl.

[1]) Beilstein und Wilbrandt, A. 126, 265.

2. 0,5142 g Substanz gaben 0,3817 g = 0,094425 g Cl = 18,36 % Cl.

Berechnet für $C_6H_4NH_2HClCOOH$ = 20,46 % Cl.

— Den Mindergehalt an Chlor in dem salzsauren Salze der o-Amidobenzoësäure bemerkte ich erst, als ich die drei Salze schon mit Alkohol behandelt hatte. Es konnte deshalb auch der Chlorgehalt des nach dieser Operation entstandenen Produktes nur einen relativen Anhalt für den Charakter der vorliegenden Substanz geben. —

Wie schon bemerkt, behandelte ich alle drei isomeren Säuren in gleicher, schon mehrfach beschriebenen Weise mit Alkohol. Die Lösung ging bei der m-Säure am schwierigsten von statten. Aus jeder der alkoholischen Lösungen schieden sich beim Erkalten Krystalle aus. Durch Lösen in Wasser und Zusatz von Natriumkarbonat blieben alle drei unverändert. Es war also in keinem Falle Ester entstanden. Auch die Chlorbestimmungen zeigten, dass die Säuren mit unverändertem Chlorgehalt wieder ausgefallen waren.

Cl-Bestimmung

in dem salzsauren Salz der o-Amidobenzoësäure.

1. 0,4228 g Substanz gaben 0,3150 g AgCl = 0,077925 g Cl = 18,43 %.

2. 0,6258 g Substanz gaben 0,4663 g AgCl = 0,11535 g Cl = 18,43 %.

Chlorgehalt vor dem Kochen mit Alkohol 18,32 %.

Cl-Bestimmung

in dem Chlorhydrat der p-Amidobenzoësäure:

0,3252 g Substanz gaben 0,2674 g AgCl = 0,06614 g Cl = 20,34 % Cl.

Cl-Bestimmung

in der salzsauren m-Amidobenzoësäure:

1. 3170 g Substanz gaben 0,2615 g AgCl = 0,0646898 g Cl = 20,40 % Cl.

2. 0,2627 g Substanz gaben 0,2175 g AgCl = 0,05380 g Cl = 20,51 % Cl.

Berechnet auf $C_6H_4NH_2HCl\,COOH$ = 20,46 %.

Der zu geringe Chlorgehalt in der salzsauren o-Amidobenzoësäure musste an einer Verunreinigung des käuflichen Produktes gelegen haben. Es war jedoch nicht anzunehmen, dass dieses die Ursache des Ausbleibens der Esterbildung sei. Um aber hierüber ganz sicher zu sein, stellte ich selbst noch einmal o-Amidobenzoësäure dar. Ich ging dazu vom o-Nitrotoluol aus, welches von Kahlbaum bezogen war.

Nach der von Keverdin und Nölting[1] angegebenen Methode oxydierte ich das Nitrotoluol mit übermangansaurem Kali zu Nitrobenzoësäure. Diese reduzierte ich nach Angabe von Beilstein und Kuhlberg[2] mit Zinn und Salzsäure zu dem Chlorhydrat der o-Amidobenzoësäure. Auch dieses Mal bildete das Salz lange farblose Nadeln. Von

---

[1]) B. 12, 443; 17, 385.

[2]) A. 163, 135.

dem sorgfältig über Kalk und Schwefelsäure getrockneten Produkt machte ich zwei Chlorbestimmungen.

1. 0,7373 g Substanz gaben 0,5668 g AgCl = 0,14021 g Cl = 19,01 % Cl.

2. 0,5204 g Substanz gaben 0,3989 g AgCl = 0,0986798 g Cl = 18,96 % Cl.

Berechnet für $C_6H_4NH_2HClCOOH$ = 20,46 %.

Da auch hier der Chlorgehalt mit dem theoretisch berechneten nicht übereinstimmte, so konnte dieses nur daran liegen, dass sich bei der Reduktion der o-Nitrobenzoësäure mit Zinn und Salzsäure etwas Anthranil $C_6H_4CO.NH$ gebildet hatte. Sehr wahrscheinlich war dieses jedoch nicht, da das Anthranil ein Öl bildet und sich deshalb schon bei geringer Beimengung verraten hätte. Wie sich später zeigte, war die salzsaure o-Amidobenzoësäure durch irgend einen Zufall mit Eisen verunreinigt worden. Ich reinigte das Produkt, indem ich in heisser Lösung das Eisen mit Natriumacetat abschied. Aus der erkalteten Lösung krystallisierte dann die freie Anthranilsäure. Durch Wiederlösen in konzentrierter Salzsäure und langsames Krystallisierenlassen erhielt ich das Salz rein. Das vollständig getrocknete Produkt hatte folgenden Chlorgehalt:

0,1562 g Substanz gaben 0,1283 g AgCl = 0,031738 g Cl = 20,32 % Cl.

Berechnet für $C_6H_4NH_2HClCOOH$ = 20,46 % Cl.

Bei der letzten Krystallisation hatten sich zuerst einige rötliche Schüppchen ausgeschieden, die sich

als die salzsaure m-Amidobenzoësäure erwiesen. Diese Beimengung stammte aus dem käuflichen o-Nitrotoluol.

Ein nochmaliger, mit der gereinigten salzsauren o-Amidobenzoësäure angestellter Esterifizierungsversuch durch Kochen mit Alkohol hatte dasselbe Resultat wie der frühere.

Esterifizierungsversuche der salzsauren p-Amidophenylessigsäure und der salzsauren p-Amidohydrozimtsäure durch Kochen mit Amylalkohol.

Nachdem die Esterifizierungen mit dem Äthylalkohol so glatt verlaufen waren, schien es mir wichtig, auch einen anderen Alkohol noch in dieser Hinsicht zu prüfen. Zu meinen Versuchen wählte ich den käuflichen Amylalkohol.

Eine Portion der salzsauren p-Amidophenylessigsäure kochte ich mehrere Stunden mit Amylalkohol am Rückflusskühler. Die Lösung ging äusserst langsam vor sich, erst nach zwei Stunden war sie vollendet. Nach dem Erkalten schieden sich reichliche Mengen eines krystallinischen Körpers aus. Von der Mutterlauge getrennt zeigte er sich als ein Gemenge von feinen Nadeln, die selbst nach dem Trocknen noch nach Amylalkohol rochen. Der Chlorgehalt erwies sich für das Chlorhydrat des Amylesters berechnet als zu hoch.

Gefunden: 1. 14,41 % Cl. 2. 14,38 % Cl.

Berechnet für:

$C_6H_4NH_2HClCH_2COOC_5H_{11}$ = 13,79 % Cl.

Es lag dieses daran, dass die Mutterlauge äusserst stark anhaftete. Nach Umkrystallisieren aus Amylalkohol zeigte das Produkt den richtigen Chlorgehalt.

0,1725 g Substanz gaben 0,0972 g AgCl = 0,024045 g Cl = 13,93 % Cl.

Berechnet für:

$C_6H_4NH_2HClCH_2COOC_5H_{11}$ = 13,79 % Cl.

Aus der wässerigen Auflösung der Substanz fällte Natriumkarbonat den freien Amylester, der bei gewöhnlicher Temperatur ölig blieb. Das schwefelsaure Salz des Esters ist in Wasser schwer löslich, es fällt krystallinisch aus, wenn man eine wässerige Lösung des Chlorhydrats mit verdünnter Schwefelsäure versetzt. Durch Natronlauge wird der salzsaure Amylester verseift. Ebenso verseift Salzsäure die Verbindung und bildet daraus das Chlorhydrat der p-Amidophenylessigsäure zurück.

Cl-Bestimmung

in dem mit Salzsäure eingedampften Chlorhydrat des p-Amidophenylessigsäureamylesters:

0,1634 g Substanz gaben 0,1269 g AgCl = 0,03134 g Cl = 19,18 % Cl.

Berechnet für:

$C_6H_4NH_2HClCH_2COOH$ = 18,93 % Cl.

Ebenso wie den Amylester der salzsauren p-Amidophenylessigsäure gelang es, den Amylester

der salzsauren p-Amidohydrozimtsäure zu erhalten. Das salzsaure Salz der p-Amidohydrozimtsäure löste sich schnell und reichlich in Amylalkohol. Nach mehrstündigem Sieden der Flüssigkeit setzten sich erst nach starkem Konzentrieren aus derselben kleine nadelförmige Krystalle ab. Nicht ohne Mühe wurden diese von der beinahe syrupdicken Mutterlauge getrennt. Durch Kochen mit Äther, worin die Substanz unlöslich war, befreite ich sie von den anhaftenden Stoffen.

Analyse:

0,4146 g Substanz gaben 0,2220 g AgCl = 0,054912 g Cl.

0,5640 g Substanz gaben 1,2820 g CO_2 = 0,3496 g C.

0,5640 g Substanz gaben 0,4061 g H_2O = 0,04512 g H.

Berechnet auf $C_{14}H_{22}NO_2Cl$:			Gefunden:
C_{14} = 168	=	61,88 %.	61,98 %.
H_{22} = 22	=	8,11 „	8,00 „
N = 14	=	5,16 „	
O_2 = 32	=	11,78 „	
Cl = 35,5	=	13,07 „	13,22 „
271,5	=	100,00 %.	

Die wässerige Lösung des Salzes gab mit kohlensaurem Natron die charakteristische Ausscheidung von freiem Ester, der in diesem Falle ölig war. Durch Natronlauge trat beim Kochen Verseifung ein. Das Salz ist in Wasser und Äthyl-

alkohol leicht löslich. Durch verdünnte Schwefelsäure wird aus seiner wässerigen Lösung das Sulfat als ein flockiger Niederschlag gefällt.

Weitere Versuche über die Wirksamkeit der Alkohole C_2H_5OH und $C_5H_{11}OH$.

Um festzustellen, ob einer der beiden Alkohole bei der Esterifizierung wirksamer sei als der andere, machte ich folgende Überlegung. Ist der Ester des einen Alkohols beständiger oder bildet er sich leichter als der des anderen, so wird der eine Alkohol den andern aus dem Ester verdrängen und selbst an dessen Stelle treten. War etwa der Äthylester beständiger als der Amylester der salzsauren p-Amidophenylessigsäure, so musste Äthylalkohol den Amylester ganz oder teilweise zersetzen und es müsste sich Äthylester bilden. In dieser Hinsicht stellte ich nachfolgende Versuche an:

1. Gerade wie bei der anfänglichen Esterifizierung kochte ich jetzt eine Portion Amylester der salzsauren p-Amidophenylessigsäure mit Äthylalkohol. Der Cl-Gehalt des Produktes war folgender:

0,5598 g Substanz gaben 0,3110 g AgCl = 0,07693518 g Cl = 13,76 % Cl.

Berechnet auf:

$C_6H_4NH_2CH_2COOH_5H_{11}$ = 13,79 % Cl.

$C_6H_4NH_2CH_2COOC_2H_5$ = 16,47 % Cl.

Es hatte also keine Umsetzung stattgefunden.

2. Eine Portion des Äthylesters der salzsauren p-Amidophenylessigsäure kochte ich mit Amylalkohol.

Der Chlorgehalt des Produktes war folgender:

0,4244 g Substanz gaben 0,2763 g AgCl = 0,068351 g Cl = 16,11 % Cl.

Berechnet für:

$C_6H_4NH_2HClCH_2COOC_2H_5$ = 16,47 % Cl.

$C_6H_4NH_2HClCH_2COOC_5H_{11}$ = 13,79 % Cl.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass beide Alkohole in ihrer Wirksamkeit nahezu gleich sind. Der Amylalkohol scheint seines höheren Siedepunktes wegen den Äthylalkohol in geringem Masse aus dem Ester verdrängen zu können.

Schlusswort.

Die Resultate vorliegender Arbeit kurz zusammengefasst sind folgende:

Durch mehrstündiges Kochen mit Alkohol lassen sich die p-Amidophenylessigsäure, die m- und p-Amidohydrozimtsäure und die o-, m- und p-Amidozimtsäure, wenn sie als salzsaures, jodwasserstoffsaures, bromwasserstoffsaures oder salpetersaures Salz vorliegen, in die Ester verwandeln. Eben genannte Eigenschaft zeigen die o-, m- und p-Amidobenzoësäure nicht. Ferner bleibt es sich gleich, ob man bei der Esterifizierung den Äthyl- oder Amylalkohol anwendet. Der Äthyl- und Amylester bilden sich gleich leicht und sind gleich

beständig. Als Grund für diese Esterbildung wäre demnach die an die Amidogruppe gebundene Mineralsäure anzusehen. Jedoch ist auch die Länge des als Seitenkette gebundenen Fettsäurerestes von Einfluss. Hiernach liesse sich folgender Erfahrungssatz aufstellen:

Aromatische Amidosäuren werden schon durch längeres Kochen mit den einwertigen Alkoholen in die Ester übergeführt, wenn sie als halogenwasserstoffsaures oder salpetersaures Salz vorliegen und eine aus wenigstens zwei C-Atomen bestehende Seitenkette eines Fettsäurerestes enthalten.

Vorstehende Arbeit wurde im chemischen Laboratorium zu Münster i. W. auf Veranlassung des Herrn Professors H. Salkowski ausgeführt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, diesem meinem Lehrer auch an dieser Stelle für die liebenswürdige Unterstützung mit Rat und That, welche er mir während meiner Arbeit in reichem Masse hat zu teil werden lassen, meinen herzlichen Dank auszusprechen.